

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-210	16-244	高崎健康福祉大学
題名(原題/訳)		
Up-regulation of PKR signaling pathway by ethanol displays an age of onset-dependent relationship. エタノールによる PKR 情報伝達経路の亢進はエタノール摂取開始時期に依存した相関性を示す		
執筆者		
Duncan JW, Johnson S, Zhang X, Zheng B, Luo J, Ou XM, Stockmeier CA, Wang JM.		
掲載誌		
Alcohol Clin Exp Res. 2016; 40(11):2320-2328. doi: 10.1111/acer.13209.		
キーワード		PMID:
エタノール、二本鎖 RNA 依存性プロテインキナーゼ (PKR)、細胞死、インターフェロン- γ 、p53		27647657
要 旨		
<p>目的: エタノール (EtOH) の神経毒性は、情報伝達カスケードの恒常性を破壊して脳や行動に壊滅的な影響をもたらし、細胞死を引き起こす。そのような EtOH の効果に関与しているものに二本鎖 RNA 依存性プロテインキナーゼ (PKR) がある。PKR は、インターフェロン (IFN) 誘導性キナーゼで、宿主細胞へのウイルス浸潤に対抗して機能する。また、PKR は p53 を介した細胞死情報伝達を活性化する。PKR の発現が、アルコール使用障害患者死後脳や胎児性アルコール症候群 (FAS) で増大していることが報告されているが、EtOH による IFN-γ や PKR、p53 の発現増大との関連は十分に理解されていない。本研究は、これらの点について、EtOH 摂取開始時期との関連を含め検討した。</p> <p>方法: EtOH による IFN-γ、PKR、p53 の発現変化は、雄性 EtOH 嗜好性ラットを用いて検討した。EtOH 摂取開始時期と PKR 発現変化との関連は、雄性 C57BL/6 マウスを用いて検討した。動物への EtOH の投与は、Lieber-DeCarli 液体飼料 (EtOH 6.4%) で行った。PKR と細胞死との関連は、ヒト神経芽細胞 SH-SY5Y と神経膠芽腫細胞 UM1242-G を用いて解析した。タンパク質発現はウェスタンブロット法で、各タンパク質の細胞局在は免疫蛍光組織化学法で解析した。</p> <p>結果: 慢性 EtOH 投与されたラットの前頭皮質で、PKR、(活性化体)リン酸化 PRK (p-PKR)、IFN-γ、p53 レベルが増大した。1、4、9 ヶ月齢の時点で EtOH 摂取を開始したマウスで、摂取開始の早さと IFN-γ と p-PKR 発現上昇との相関が認められた。SH-SY5Y と UM1242-G を用いた <i>in vitro</i> の実験結果では、PKR の過剰発現で EtOH による細胞死が増加し、一方、PKR 阻害剤の処置で EtOH による細胞死は低下した。</p> <p>結論: 慢性 EtOH 曝露は、前頭皮質の IFN-γ-PKR-p53 経路を活性化した。さらに、p-PKR の発現は、EtOH 曝露が早い年齢ほど増大し、EtOH に関連した脳の障害は若い脳ほど感受性が高いことが示唆された。本研究の結果は、AUD に関連した神経病理の基礎をなす生化学的機序を示しており、PKR は EtOH に関連した神経毒性、タンパク質翻訳の変化、脳障害に対する薬物治療の効果的な標的になると考えられる。</p>		